

(19)

JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07267850 A**(43) Date of publication of application: **17.10.95**

(51) Int. Cl.

**A61K 9/14**  
**A61K 9/16**  
**A61K 9/20**  
**A61K 9/48**  
**A61K 31/44**  
**A61K 31/545**  
**A61K 45/00**  
**A61K 47/38**  
**A61K 47/44**

(21) Application number: **06079201**(22) Date of filing: **28.03.94**(71) Applicant: **EISAI CO LTD**

(72) Inventor: **AOKI SHIGERU**  
**TEZUKA TAKAHIRO**  
**ISHII MASAOKI**  
**IDA KATSUZO**  
**WATANABE SUMIO**

**(54) MEDICINE COMPOSITION PREVENTED IN**  
**UNPLEASANT TASTE AND METHOD FOR**  
**PRODUCING THE SAME**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide an unpleasant taste-prevented medicine composition containing a water-soluble polymer and a waxy substance.

**CONSTITUTION:** The unpleasant taste-prevented medicine composition contains 250wt.% of a medicine having an unpleasant taste (e.g. azelastine), 5-60wt.% of a water-soluble polymer (e.g. hydroxymethylcellulose), and a waxy substance (e.g. stearylalcohol). The ingredients can be mixed with each other, heated, and subsequently prepared into preparations which can easily be administered by infants, aged people, etc., such as granules, powder, dry syrup, tablets or capsules in which the melted waxy substance and the water-soluble polymer are together prepared. The

preparations temporarily retard the elution of the medicine to reduce the unpleasant tastes such as bitter taste, astringent taste, sharp taste or harshness in mouths on oral administration and unpleasant feelings such as the smell, etc., connected to the taste when held in a mouth, and subsequently is rapidly eluted.

**COPYRIGHT: (C)1995,JPO.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 2 6 7 8 5 0

(43) 公開日 平成 7 年 ( 1 9 9 5 ) 1 0 月 1 7 日

| (51) Int. Cl. <sup>9</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|--------|-----|--------|
| A61K 9/14                  |      |        |     |        |
| 9/16                       | E    |        |     |        |
|                            | G    |        |     |        |
| 9/20                       | Z    |        |     |        |
| 9/48                       | A    |        |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 1 4 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

|           |                              |          |   |
|-----------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平 6 - 7 9 2 0 1            | (71) 出願人 | 0 0 0 0 0 2 1 7<br>エーザイ株式会社<br>東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 |
| (22) 出願日  | 平成 6 年 ( 1 9 9 4 ) 3 月 2 8 日 | (72) 発明者 | 青木 茂<br>岐阜県羽島郡岐南町上印食 3 - 1 4 1                          |
|           |                              | (72) 発明者 | 手塚 隆弘<br>岐阜県各務原市つつじが丘 8 - 1 4 0                         |
|           |                              | (72) 発明者 | 石井 正昭<br>岐阜県各務原市つつじが丘 3 - 1 5 1                         |
|           |                              | (72) 発明者 | 井田 勝三<br>岐阜県羽島郡川島町竹早町 2 - 2 エーザイ<br>家族寮 4 0 3           |
|           |                              | (72) 発明者 | 渡辺 純男<br>愛知県丹羽郡扶桑町斉藤中由池 1 4 - 2                         |

(54) 【発明の名称】 不快味を防止した医薬組成物及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 不快味を防止した医薬組成物、製剤およびこれらの製造方法を提供する。

【構成】 不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合してなる医薬品組成物、該組成物を用いてなる製剤、および不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質および水溶性高分子と一緒に造粒して得られる医薬組成物の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 種または数種の不快味を有する薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 2】 1 種または数種の不快味を有する薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質及び水溶性高分子を一緒に造粒して得られる請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 3】 水溶性高分子が、セルロース系高分子、ゼラチン、カゼインまたはカラゲナンから選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 4】 ワックス状物質が、高級アルコール、高級脂肪酸、硬化油、植物性もしくは動物性脂肪またはショ糖脂肪酸から選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 5】 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ゼラチン、カラゲナン、カゼインの中から 1 つまたは 2 つ以上選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 6】 ワックス状物質が、ステアリルアルコール、セタノール、ステアリン酸、パルミチン酸、硬化ひまし油、硬化なたね油、硬化綿実油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ショ糖脂肪酸エステルから 1 つまたは 2 つ以上選択される請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 7】 薬物の含有量が 5 0 重量%以下である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 8】 水溶性高分子の含有量が 5 ～ 6 0 重量%である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 9】 ワックス状物質が、1 0 ～ 9 0 重量%である請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項 1 0】 請求項 1 記載の組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤。

【請求項 1 1】 1 種または数種の薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び 1 種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項 1 記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 2】 請求項 1 記載の医薬組成物を用いた、顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤の製造方法。

【請求項 1 3】 薬物が、7  $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソブ

ロボキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩である請求項 1、請求項 1 0、請求項 1 1 または請求項 1 2 のいずれか 1 項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

【請求項 1 4】 薬物が、1 種または数種の薬物、1 種または数種の水溶性高分子及び (E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ベンチル]-2-プロペン酸である請求項 1、請求項 1 0、請求項 1 1 または請求項 1 2 のいずれか 1 項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬化合物の不快味を防止する医薬組成物、製剤及びその製造方法に関する。更に詳しくは、水溶性高分子、ワックス状物質を含みなる不快味を防止した医薬組成物若しくは製剤またはこれらの製造方法に関する。

## 【0 0 0 2】

【発明の背景及び従来技術】 小児や高齢者等に限らないが、薬剤を経口投与する場合、不快味があると、患者のコンプライアンスがさがるなど、薬剤の効果を最大限にあげるのに支障をきたす。そこで、従来から、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤などの剤形にして不快味を遮蔽し、経口投与することが行われてきた。しかし、このような錠剤は、嚥下しにくく、小児や高齢者等にはやはり投与しづらい。そこで、散剤、粒剤などの嚥下しやすい剤形で、不快味を遮蔽した製剤が強く望まれてきた。

【0 0 0 3】 現在、散剤、粒剤などの服用時の口中での不快味を抑制するために、甘味剤や香料を添加するなど製剤工夫がなされているが完全な不快味の抑制は困難であった。

【0 0 0 4】 そこで、医薬化合物のマイクロカプセル化、胃溶解性基材でコーティングする方法またはワックス状物質との共有後にスプレーチング法で粉末化する方法が採られているが、マスキングを完全にするあまり、医薬化合物の生物学的利用率が低下したり、製造に特殊な装置が必要であるなどの欠点を有している。また、特開平 4-3 0 0 8 2 1 号には、医薬化合物及び水膨潤性物質の混合物を乾式法により造粒した後、ワックス状物質が表面を覆うように製した苦味マスキングした被覆製剤が開示されている。しかし、この方法では、苦味の防止が不十分であり、また、造粒後に加熱処理してワックス状物質をコーティングする必要があるため、製造の際の操作性がよくないなどの欠点があった。

## 【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】 以上のような状況から、小児や高齢者等が服用しやすい、不快味を遮蔽した製剤が今なお渴望されている。そこで本発明者等は、不

快味を遮蔽した組成物であり、小児や高齢者においても嚥下しやすく、溶出のよい顆粒剤やドライシロップ等の製剤を容易に得ることができる組成物であり、また、このような組成物もしくは製剤の操作性のよい製造方法を探索すべく、鋭意研究に着手した。

#### 【 0 0 0 6 】

【課題を解決する手段】その結果、本発明者等は、以下に示す医薬組成物及びその製造方法が、所期の目的を達成することを見いだし、本発明を完成した。

【 0 0 0 7 】すなわち本発明は、1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物、であり、該医薬組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤、であり、1種または数種の薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法、である。

【 0 0 0 8 】本発明において、不快味とは、服用者が該医薬化合物を口に含んだ時に感じる不快な味、例えば、苦味、渋み、辛み、えぐみ等はもちろんであるが、口に含んだ時に、味覚に密接なつながりのある臭覚にも訴える不快感をも包含する。

【 0 0 0 9 】これら、不快味を持つ薬物の例としては、塩酸アゼラスチン、塩酸ピフェメラン、 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩、(E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノ-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ベンチル]-2-プロペン酸、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジンなどをあげることができるが、これらに限定されることはない。

【 0 0 1 0 】本発明でいうワックス状物質は、加熱により熔融し得るものであればいかなるものでもよいが、ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール；ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、硬化綿実油等の硬化油；カルナウバロウ、サラシミツロウ等の植物性または動物性脂肪；リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370、リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-570などの商品名で入手することができるショ糖脂肪酸エステルなどを例示することができる。ワックス状物質の好ましい融点は約40

～約90℃、更に好ましくは約60～約85℃であり、薬物とワックス状の接触により着色や、薬物の分解が起こりにくいワックス状物質を選択することができる。

【 0 0 1 1 】本発明でいう水溶性高分子は少量の水でゲル状となり、更に多量の水により溶解または分散する物質であれば何でもよい。一例を挙げれば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カラゲナン、カゼイン等の高分子をあげることができるが、これらに限定されない。薬物との接触により、着色や薬物の分解が起こりにくい水溶性高分子を選択することができる。

【 0 0 1 2 】本発明にかかる組成物の好ましい配合比は、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約10～約90重量%、水溶性高分子約5～約60%であるが、更に好ましくは、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約20～約60%重量%、水溶性高分子約20～約50%、更に好ましくは、薬物50重量%以下、ワックス状物質約30～約50重量%、水溶性高分子約20～約50%である。

【 0 0 1 3 】本発明で用いられる医薬組成物は、ワックスが融解して、薬物と水溶性高分子と共に造粒される方法であれば、いかなる方法でも得ることができる。例えば、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を旋回流動層造粒装置（スバイラーフロー等）に投入し、加温してワックスを熔融後、攪拌して造粒する方法、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を容器中で加温、熔融後、攪拌し、該熔融混合物をスプレードライを用いたスプレーリングにより造粒する方法、高速攪拌造粒機（スーパーミキサー等）を用いた攪拌造粒する方法などをあげることができる。従来用いられる旋回流動層造粒装置や高速攪拌造粒機などは、いかなる機種も用いることができる。

【 0 0 1 4 】本発明にかかる組成物は、そのまま製剤として使用することもできるが、スピードミル等の整粒機を用いて整粒しても散剤、顆粒剤等の製剤として使用することもできる。整粒を行って得られた組成物については、不快味の抑制を向上させるために更に流動層乾燥機を用いて加熱処理を行ってもよい。また服用性を考慮して、この組成物を製造した後に、乳糖、マンニト、白糖、粉末還元麦芽糖水飴等の糖類は賦形剤を添加して、結合剤で造粒して製剤としてもよい。また更に、本発明にかかる組成物を、そのまま用いて、常法によってドライシロップ、錠剤やカプセル剤とすることももちろん本発明に包含される。以下に本発明の理解を容易にするために、実施例を掲げる。

#### 【 0 0 1 5 】

#### 【実施例】

実施例1

【0016】 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩 (以下薬物1と示す) 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g  
硬化ヒマシ油 12.0g

【0017】3種類の成分を小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌した。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して、 $500\mu\text{m}$ 以下の顆粒を得た。

【0018】実施例2～実施例13

実施例1の方法に準じて、以下の処方による組成物を得た。

【0019】実施例2

薬物1 4.5g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g  
ステアリン酸 12.0g

【0020】実施例3

薬物1 7.5g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.5g  
硬化ヒマシ油 10.0g

【0021】実施例4

薬物1 6.0g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0g  
ステアリン酸 8.0g

【0022】実施例5

薬物1 3.0g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0g  
ステアリン酸 6.0g

【0023】実施例6

薬物1 3.0g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0g  
ステアリン酸 7.0g

【0024】実施例7

薬物1 4.5g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0g  
硬化ヒマシ油 3.8g

【0025】実施例8

薬物1 4.5g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.5g  
硬化ヒマシ油 4.2g

【0026】実施例9

薬物1 4.5g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g  
硬化ヒマシ油 3.5g

【0027】実施例10

(E)-3-(2-メトキシ-3,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノ-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロペン酸 (以下薬物2と示す。) 4.0g

ヒドロキシプロピルセルロース 4.0g  
硬化ヒマシ油 4.0g

【0028】実施例11

薬物2 4.0g  
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 4.0g  
硬化ヒマシ油 4.0g

【0029】実施例12

実施例8で得た組成物をパワーミル(スクリーンの目あき $500\mu\text{m}$ )で整粒を行って粒剤を得た。

【0030】実施例13

実施例12で得られた粒剤を流動層乾燥機で $90^\circ\text{C}$ (給気温度)で15分間流動させて粒剤を得た。

【0031】実施例14

薬物2 4.0g  
カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.0g  
硬化ヒマシ油 4.0g

【0032】実施例1の方法に準じて、更に分級して $500\mu\text{m}$ 以下の粒剤を得た。

【0033】

【発明の効果】以下に本発明の効果を示すために実験例を掲げる。

実験例1不快味防止効果(1)

$7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩(薬物1)の不快味(苦味)防止効果の試験を以下の方法で行った。まず本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行い、苦味の閾値を求めたところ約 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ であったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

【0034】(1)実験方法

薬物1の $50\text{mg}$ 相当量の実施例1～実施例9で得られた組成物を、水 $30\text{ml}$ に加え、10秒間手で振盪し、すぐにミリポア( $0.45\mu\text{m}$ )でろ過し、このろ液 $1\text{ml}$ を $0.1$ 規定塩酸で $5\text{ml}$ に希釈し、HPLCで定量を行った。この結果を元に、ろ液中に溶出した薬物1の濃度を計算した。この濃度が $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。対照として、水溶性高分子の代わりに水膨潤性物質を用いて、以下の方法で得た顆粒剤を使用した。

【0035】(対照1)薬物1の $484\text{g}$ と軽質無水ケイ酸 $338\text{g}$ を20lスーパーミキサーで5分間混合後、エタノールで造粒を行った。これを棚式乾燥機で5

0℃で乾燥後、24メッシュスクリーンで整粒を行った。この顆粒11.5gとリョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370（商品名）11.5gを小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌する。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して1000μm以下の顆粒を得た。

【0036】（対照2）リョウトーショ糖脂肪酸エステ

| 実施例 No.            | 1    | 2    | 3    | 4     | 5    |
|--------------------|------|------|------|-------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 2.34 | 7.12 | 1.88 | 11.41 | 7.19 |

| 実施例 No.            | 6    | 7    | 8    | 9    | 12   |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 3.12 | 5.62 | 3.31 | 7.21 | 8.28 |

| 実施例 No.            | 対照 1  | 対照 2  |
|--------------------|-------|-------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 245.4 | 459.3 |

#### 【0039】実験例 2

##### 溶出試験 (1)

##### (1) 実験方法

薬物1の50mg相当量の製剤を0.1規定塩酸40mlに加え、15分間振盪機(200rpm)で振盪し、すぐにミリポア(0.45μm)でろ過し、このろ液1mlを0.1規定塩酸で10mlに希釈し、HPLCで定量を行

ルS-370の代わりにリョウトーショ糖エステルS-570（商品名）を用いて、対照1に準じて顆粒を得た。

##### 【0037】(2) 実験結果

実験結果を、以下の表1に示す。

##### 【0038】

##### 【表1】

った。この結果をもとにろ液中に溶出した、薬物1の濃度を計算した。

##### 【0040】(2) 実験結果

上記の結果を表2に示す。

##### 【0041】

##### 【表2】

| 実施例 No.      | 1  | 2  | 3  | 4   | 5  |
|--------------|----|----|----|-----|----|
| 溶 出 率<br>(%) | 12 | 91 | 73 | 106 | 99 |

| 実施例 No.      | 6  | 7   | 8   | 9   |
|--------------|----|-----|-----|-----|
| 溶 出 率<br>(%) | 95 | 107 | 103 | 103 |

#### 【0042】実験例 3

##### 不快味防止効果 (2)

薬物2の苦味防止効果の試験を以下の方法で行った。まず本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行

い、苦味の閾値を求めたところ約  $250 \mu\text{g}/\text{ml}$  であったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

【0043】(1) 実験方法

実施例 10～11 及び 14 で得られた薬物 2 の  $50\text{mg}$  相当量の組成物を水  $30\text{ml}$  に加え、 $30$  秒間振盪機 ( $200$  回/分) で振盪し、すぐにミリポア ( $0.45 \mu\text{m}$ ) でろ過し、このろ液を HPLC で定量を行った。この濃度が  $250 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。

【0044】(2) 実験結果

上記の実験結果を以下の表 3 に示す。

【0045】

【表 3】

| 実施例 No.                                | 10   | 11   | 13   | 14   |
|--|------|------|------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 13.0 | 12.0 | 6.39 | 64.0 |

【0046】実験例 4

溶出試験 (2)

薬物 2 の  $50\text{mg}$  相当量の組成物を  $0.1$  規定塩酸  $40\text{ml}$  に加え、 $15$  分間振盪機 ( $200\text{rpm}$ ) で振盪し、すぐにミリポア ( $0.45 \mu\text{m}$ ) でろ過し、このろ液  $1\text{ml}$  を  $0.1$  規定塩酸  $4\text{ml}$  で希釈し、HPLC で定量を行った。この結果を元にろ液中に溶出した薬物 2 の濃度を計算した。

【0047】(2) 実験結果

上記の結果を表 4 に示す。

【0048】

【表 4】

| 実施例 No.      | 10 | 11 | 14 |
|--------------|----|----|----|
| 溶 出 率<br>(%) | 95 | 83 | 78 |

【0049】実験例 5

溶出試験 (3)

実施例 7～9 で得られた製剤において、日本薬局方記載の方法に準じて、以下のとおり溶出試験を行った。

(1) 実験方法

薬物 1 の  $150\text{mg}$  相当量の製剤を正確に秤取する。これをあらかじめ  $37^\circ\text{C}$  に保温した  $900\text{ml}$  の第 1 液に加えてパドル  $50$  回転/分で攪拌した。経時的にサンプリングを行い、同時に同量の第 1 液を加えて溶出液量を一定にした。サンプリングした液について HPLC で測定を行い溶出率を算出した。

【0050】(2) 実験結果

図 1 に実験結果を示す。カルボキシメチルセルロースナトリウムの重量%はそれぞれ  $15.8$ 、 $26.5$ 、 $34.1\%$  であるが、いずれにおいても  $10$  分ではほぼ  $100\%$  溶出しており、溶出性には問題がないことがわかる。

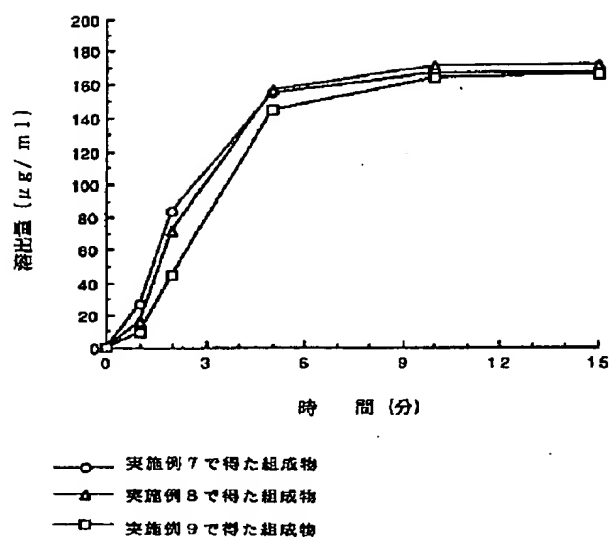
【0051】以上の実験例から、本発明にかかる組成物は、苦味防止効果に優れたものであることが明らかとなった。また、整粒等の製剤化の工程を経てもその効果に影響はないことから、小児や高齢者に経口投与しやすい顆粒剤等の剤形とすることができることが明らかとなった。更に、本発明によって得られる苦味防止効果が、再度加熱処理を行うことで向上することも示唆された。

【0052】また更に本発明にかかる製剤は、溶出試験の結果が極めて良好であることを鑑みても、苦味防止製剤として極めて好ましいものであり、組成物は、苦味防止製剤の好ましい原料となり得るものである。

【0053】

30 【作用】本発明にかかる組成物または製造方法で得られる組成物は、薬物の溶出を一時的に遅延させて、経口投与時における口中での不快味を抑制し、その後速やかに溶出するものである。

【図 1】



## 【手続補正書】

【提出日】平成 6 年 7 月 2 6 日

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】追加

【補正内容】

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明にかかる組成物の溶出試験の結果を示す。カルボキシメチルセルロースの含量は、実施例 7 で得た組成物が 26.5%、実施例 8 で得た組成物が 34.1%、実施例 9 で得た組成物が 15.8% である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

31/44

31/545

45/00

47/38

47/44

L

B

L

A61K 9/14

Z



CLIPPEDIMAGE= JP407267850A

PAT-NO: JP407267850A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 07267850 A

TITLE: MEDICINE COMPOSITION PREVENTED IN UNPLEASANT TASTE AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

PUBN-DATE: October 17, 1995

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

AOKI, SHIGERU

TEZUKA, TAKAHIRO

ISHII, MASAAKI

IDA, KATSUZO

WATANABE, SUMIO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

EISAI CO LTD

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP06079201

APPL-DATE: March 28, 1994

INT-CL (IPC): A61K009/14; A61K009/16 ; A61K009/20 ; A61K009/48 ; A61K031/44 ; A61K031/545 ; A61K045/00 ; A61K047/38 ; A61K047/44

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide an unpleasant taste-prevented medicine composition containing a water-soluble polymer and a waxy substance.

CONSTITUTION: The unpleasant taste-prevented medicine composition contains &le;50wt.% of a medicine having an unpleasant taste (e.g. azelastine), 5-60wt.% of a water-soluble polymer (e.g. hydroxymethylcellulose), and a waxy substance (e.g. stearylalcohol). The ingredients can be mixed with each other, heated, and subsequently prepared into preparations which can easily be administered by infants, aged people, etc., such as granules, powder, dry syrup, tablets or capsules in which the melted waxy substance and the water-soluble polymer are together prepared. The preparations temporarily retard the elution of the medicine to reduce the unpleasant tastes such as bitter taste, astringent taste, sharp taste or harshness in mouths on oral administration and unpleasant feelings such as the smell, etc., connected to the taste when held in a mouth, and subsequently is rapidly eluted.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-267850

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

| (51) Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|-----|--------|
| A 6 1 K                   | 9/14 |        |     |        |
|                           | 9/16 | E      |     |        |
|                           |      | G      |     |        |
|                           | 9/20 | Z      |     |        |

A 6 1 K 9/ 14 Z  
審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-79201

(22) 出願日 平成6年(1994)3月28日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 青木 茂

岐阜県羽島郡岐南町上印食3-141

(72) 発明者 手塚 隆弘

岐阜県各務原市つつじが丘8-140

(72) 発明者 石井 正昭

岐阜県各務原市つつじが丘3-151

(72) 発明者 井田 勝三

岐阜県羽島郡川島町竹早町2-2 エーザイ  
家族寮403

(72) 発明者 渡辺 純男

愛知県丹羽郡扶桑町斉藤中由池14-2

(54) 【発明の名称】 不快味を防止した医薬組成物及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 不快味を防止した医薬組成物、製剤およびこれらの製造方法を提供する。

【構成】 不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合してなる医薬品組成物、該組成物を用いてなる製剤、および不快味を有する薬物、水溶性高分子およびワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質および水溶性高分子と一緒に造粒して得られる医薬組成物の製造方法。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物。

【請求項2】1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質を混合して、加熱し、融解されたワックス状物質及び水溶性高分子と一緒に造粒して得られる請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項3】水溶性高分子が、セルロース系高分子、ゼラチン、カゼインまたはカラゲナンから選択される請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項4】ワックス状物質が、高級アルコール、高級脂肪酸、硬化油、植物性もしくは動物性脂肪またはショ糖脂肪酸から選択される請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項5】水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ゼラチン、カラゲナン、カゼインの中から1つまたは2つ以上選択される請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項6】ワックス状物質が、ステアリルアルコール、セタノール、ステアリン酸、パルミチン酸、硬化ひまし油、硬化なたね油、硬化綿実油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、ショ糖脂肪酸エステルから1つまたは2つ以上選択される請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項7】薬物の含有量が50重量%以下である請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項8】水溶性高分子の含有量が5～60重量%である請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項9】ワックス状物質が、10～90重量%である請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物。

【請求項10】請求項1記載の組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤。

【請求項11】1種または数種の薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法。

【請求項12】請求項1記載の医薬組成物を用いた、顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤の製造方法。

【請求項13】薬物が、 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシイミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソブ

2

ロボキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩である請求項1、請求項10、請求項11または請求項12のいずれか1項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

【請求項14】薬物が、1種または数種の薬物、1種または数種の水溶性高分子及び(E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノリン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロペン酸である請求項1、請求項10、請求項11または請求項12のいずれか1項記載の不快味を防止した医薬組成物、製剤、またはこれらの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬化合物の不快味を防止する医薬組成物、製剤及びその製造方法に関する。更に詳しくは、水溶性高分子、ワックス状物質を含み得る不快味を防止した医薬組成物若しくは製剤またはこれらの製造方法に関する。

## 【0002】

【発明の背景及び従来技術】小児や高齢者等に限らないが、薬剤を経口投与する場合、不快味があると、患者のコンプライアンスがさがると、薬剤の効果を最大限にあげるのに支障をきたす。そこで、従来から、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤などの剤形にして不快味を遮蔽し、経口投与することが行われてきた。しかし、このような錠剤は、嚥下しにくく、小児や高齢者等にはやはり投与しづらい。そこで、散剤、粒剤などの嚥下しやすい剤形で、不快味を遮蔽した製剤が強く望まれてきた。

30 【0003】現在、散剤、粒剤などの服用時の口中での不快味を抑制するために、甘味剤や香料を添加するなど製剤工夫がなされているが完全な不快味の抑制は困難であった。

【0004】そこで、医薬化合物のマイクロカプセル化、胃溶解性基材でコーティングする方法またはワックス状物質との共有後にスプレーチリング法で粉末化する方法が採られているが、マスキングを完全にするあまり、医薬化合物の生物学的利用率が低下したり、製造に特殊な装置が必要であるなどの欠点を有している。また、特開平4-300821号には、医薬化合物及び水膨潤性物質の混合物を乾式法により造粒した後、ワックス状物質が表面を覆うように製した苦味マスキングした被覆製剤が開示されている。しかし、この方法では、苦味の防止が不十分であり、また、造粒後に加熱処理してワックス状物質をコーティングする必要があるため、製造の際の操作性がよくないなどの欠点があった。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】以上のような状況から、小児や高齢者等が服用しやすい、不快味を遮蔽した製剤が今なお渴望されている。そこで本発明者等は、不

50

不快味を遮蔽した組成物であり、小児や高齢者においても嚥下しやすく、溶出のよい顆粒剤やドライシロップ等の製剤を容易に得ることができる組成物であり、また、このような組成物もしくは製剤の操作性のよい製造方法を探索すべく、鋭意研究に着手した。

#### 【0006】

【課題を解決する手段】その結果、本発明者等は、以下に示す医薬組成物及びその製造方法が、所期の目的を達成することを見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質を混合することによって得られる不快味を防止した医薬組成物、であり、該医薬組成物を用いてなる顆粒剤、散剤、ドライシロップ、錠剤、カプセル剤、であり、1種または数種の薬物、1種または数種の水溶性高分子及び1種または数種のワックス状物質水溶性高分子を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒する請求項1記載の不快味を防止した医薬組成物の製造方法、である。

【0008】本発明において、不快味とは、服用者が該医薬化合物を口に含んだ時に感じる不快な味、例えば、苦味、渋み、辛み、えぐみ等はもちろんであるが、口に含んだ時に、味覚に密接なつながりのある臭覚にも訴える不快感をも包含する。

【0009】これら、不快味を持つ薬物の例としては、塩酸アゼラスチン、塩酸ビフェメラン、7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシイミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩、(E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノ-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-アプロペン酸、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸アロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インドロキサジン、塩酸アミノグアニジンなどをあげることができるが、これらに限定されることはない。

【0010】本発明でいうワックス状物質は、加熱により熔融し得るものであればいかなるものでもよいが、ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール；ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、硬化綿実油等の硬化油；カルナウバロウ、サラシミツロウ等の植物性または動物性脂肪；リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370、リョウトーショ糖脂肪酸エステルS-570などの商品名で入手することができるショ糖脂肪酸エステルなどを例示することができる。ワックス状物質の好ましい融点は約40

～約90℃、更に好ましくは約60～約85℃であり、薬物とワックス状の接触により着色や、薬物の分解が起こりにくいワックス状物質を選択することができる。

【0011】本発明でいう水溶性高分子は少量の水でゲル状となり、更に多量の水により溶解または分散する物質であれば何でもよい。一例を挙げれば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、カラゲナン、カゼイン等の高分子をあげることができるが、これらに限定されない。薬物との接触により、着色や薬物の分解が起こりにくい水溶性高分子を選択することができる。

【0012】本発明にかかる組成物の好ましい配合比は、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約10～約90重量%、水溶性高分子約5～約60%であるが、更に好ましくは、薬物約50重量%以下、ワックス状物質約20～約60%重量%、水溶性高分子約20～約50%、更に好ましくは、薬物50重量%以下、ワックス状物質約30～約50重量%、水溶性高分子約20～約50%である。

【0013】本発明で用いられる医薬組成物は、ワックスが融解して、薬物と水溶性高分子と共に造粒される方法であれば、いかなる方法でも得ることができる。例えば、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を旋回流動層造粒装置（スパイラフロー等）に投入し、加温してワックスを熔融後、攪拌して造粒する方法、薬物、ワックス状物質、水溶性高分子を容器中で加温、熔融後、攪拌し、該熔融混合物をスプレードライを用いたスプレーチリングにより造粒する方法、高速攪拌造粒機（スーパーミキサー等）を用いた攪拌造粒する方法などをあげることができる。従来用いられる旋回流動層造粒装置や高速攪拌造粒機などは、いかなる機種も用いることができる。

【0014】本発明にかかる組成物は、そのまま製剤として使用することもできるが、スピードミル等の整粒機を用いて整粒しても散剤、顆粒剤等の製剤として使用することもできる。整粒を行って得られた組成物については、不快味の抑制を向上させるために更に流動層乾燥機を用いて加熱処理を行ってもよい。また服用性を考慮して、この組成物を製造した後に、乳糖、マンニト、白糖、粉末還元麦芽糖水飴等の糖類は賦形剤を添加して、結合剤で造粒して製剤としてもよい。また更に、本発明にかかる組成物を、そのまま用いて、常法によってドライシロップ、錠剤やカプセル剤とすることももちろん本発明に包含される。以下に本発明の理解を容易にするために、実施例を掲げる。

#### 【0015】

#### 【実施例】

5

6

## 実施例1

【0016】7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩(以下薬物1と示す) 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g

硬化ひまし油 12.0g

【0017】3種類の成分を小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌した。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して、500μm以下の顆粒を得た。

## 【0018】実施例2～実施例13

実施例1の方法に準じて、以下の処方による組成物を得た。

## 【0019】実施例2

薬物1 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g

ステアリン酸 12.0g

## 【0020】実施例3

薬物1 7.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.5g

硬化ひまし油 10.0g

## 【0021】実施例4

薬物1 6.0g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0g

ステアリン酸 8.0g

## 【0022】実施例5

薬物1 3.0g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0g

ステアリン酸 6.0g

## 【0023】実施例6

薬物1 3.0g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.0g

ステアリン酸 7.0g

## 【0024】実施例7

薬物1 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 3.0g

硬化ひまし油 3.8g

## 【0025】実施例8

薬物1 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.5g

硬化ひまし油 4.2g

## 【0026】実施例9

薬物1 4.5g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.5g

硬化ひまし油 3.5g

## 【0027】実施例10

(E)-3-(2-メトキシ-3,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ベンチル]-2-アロベン酸(以下薬物2と示す。) 4.0g

ヒドロキシプロピルセルロース 4.0g

硬化ひまし油 4.0g

## 【0028】実施例11

薬物2 4.0g

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 4.0g

硬化ひまし油 4.0g

## 【0029】実施例12

実施例8で得た組成物をパワーミル(スクリーンの目あき500μm)で整粒を行って粒剤を得た。

## 【0030】実施例13

実施例12で得られた粒剤を流動層乾燥機で90℃(給気温度)で15分間流動させて粒剤を得た。

## 【0031】実施例14

薬物2 4.0g

カルボキシメチルセルロースナトリウム 4.0g

硬化ひまし油 4.0g

【0032】実施例1の方法に準じて、更に分級して500μm以下の粒剤を得た。

## 【0033】

【発明の効果】以下に本発明の効果を示すために実験例を掲げる。

## 実験例1

不快味防止効果(1)

7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-

30 N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩(薬物1)の不快味(苦味)防止効果の試験を以下の方法で行った。まず本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行い、苦味の閾値を求めたところ約20μg/mlであったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

## 【0034】(1)実験方法

40 薬物1の50mg相当量の実施例1～実施例9で得られた組成物を、水30mlに加え、10秒間手で振盪し、すぐにミリポア(0.45μm)でろ過し、このろ液1mlを0.1規定塩酸で5mlに希釈し、HPLCで定量を行った。この結果を元に、ろ液中に溶出した薬物1の濃度を計算した。この濃度が20μg/ml以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。対照として、水溶性高分子の代わりに水膨潤性物質を用いて、以下の方法で得た顆粒剤を使用した。

【0035】(対照1)薬物1の484gと軽質無水ケイ酸338gを201スーパーミキサーで5分間混合後、エタノールで造粒を行った。これを棚式乾燥機で5

0℃で乾燥後、24メッシュスクリーンで整粒を行った。この顆粒11.5gとリョウトーショ糖脂肪酸エステルS-370（商品名）11.5gを小型攪拌造粒機で混合した。引き続きヒーターで造粒容器を加熱し、ワックス状物質が融解し始めたところで攪拌する。造粒が終了した時点で造粒容器を冷却し、造粒物を篩過して1000μm以下の顆粒を得た。

【0036】（対照2）リョウトーショ糖脂肪酸エステル\*

| 実施例 No.            | 1    | 2    | 3    | 4     | 5    |
|--------------------|------|------|------|-------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 2.34 | 7.12 | 1.88 | 11.41 | 7.19 |

| 実施例 No.            | 6    | 7    | 8    | 9    | 12   |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 3.12 | 5.62 | 3.31 | 7.21 | 8.28 |

| 実施例 No.            | 対照1   | 対照2   |
|--------------------|-------|-------|
| 濾液中薬物濃度<br>(μg/ml) | 245.4 | 459.3 |

#### 【0039】実験例2

##### 溶出試験(1)

##### (1) 実験方法

薬物1の50mg相当量の製剤を0.1規定塩酸40mlに加え、15分間振盪機(200rpm)で振盪し、すぐにミリポア(0.45μm)でろ過し、このろ液1mlを0.1規定塩酸で10mlに希釈し、HPLCで定量を行※

\*ルS-370の代わりにリョウトーショ糖エステルS-570（商品名）を用いて、対照1に準じて顆粒を得た。

##### 【0037】(2) 実験結果

実験結果を、以下の表1に示す。

##### 【0038】

##### 【表1】

※った。この結果をもとにろ液中に溶出した、薬物1の濃度を計算した。

##### 【0040】(2) 実験結果

上記の結果を表2に示す。

##### 【0041】

##### 【表2】

| 実施例 No.    | 1  | 2  | 3  | 4   | 5  |
|------------|----|----|----|-----|----|
| 溶出率<br>(%) | 12 | 91 | 73 | 106 | 99 |

| 実施例 No.    | 6  | 7   | 8   | 9   |
|------------|----|-----|-----|-----|
| 溶出率<br>(%) | 95 | 107 | 103 | 103 |

#### 【0042】実験例3

##### 不快味防止効果(2)

★薬物2の苦味防止効果の試験を以下の方法で行った。また★50 本試験に先立って、予備試験として味の官能試験を行

い、苦味の閾値を求めたところ約 $250\mu\text{g}/\text{ml}$ であったことから、以下の本試験でもこの濃度以下であれば苦味がないと判断した。

#### 【0043】(1) 実験方法

実施例10～11及び14で得られた薬物2の50mg相当量の組成物を水30mlに加え、30秒間振盪機(200回/分)で振盪し、すぐにミリポア( $0.45\mu\text{m}$ )でろ過し、このろ液をHPLCで定量を行った。この濃度が $250\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であれば、製剤を口に含んでも苦味がないと判断した。

#### 【0044】(2) 実験結果

上記の実験結果を以下の表3に示す。

#### 【0045】

【表3】

| 実施例 No.                                | 10   | 11   | 13   | 14   |
|--|------|------|------|------|
| 濾液中薬物濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | 13.0 | 12.0 | 6.39 | 64.0 |

#### 【0046】実験例4

##### 溶出試験(2)

薬物2の50mg相当量の組成物を0.1規定塩酸40mlに加え、15分間振盪機(200rpm)で振盪し、すぐにミリポア( $0.45\mu\text{m}$ )でろ過し、このろ液1mlを0.1規定塩酸4mlで希釈し、HPLCで定量を行った。この結果を元にろ液中に溶出した薬物2の濃度を計算した。

#### 【0047】(2) 実験結果

上記の結果を表4に示す。

#### 【0048】

【表4】

| 実施例 No.    | 10 | 11 | 14 |
|------------|----|----|----|
| 溶出率<br>(%) | 95 | 83 | 78 |

#### 【0049】実験例5

##### 溶出試験(3)

実施例7～9で得られた製剤において、日本薬局方記載の方法に準じて、以下のとおり溶出試験を行った。

##### (1) 実験方法

薬物1の150mg相当量の製剤を正確に秤取する。これをあらかじめ $37^{\circ}\text{C}$ に保温した900mlの第1液に加えてパドル50回転/分で攪拌した。経時的にサンプリングを行い、同時に同量の第1液を加えて溶出液量を一定にした。サンプリングした液についてHPLCで測定を行い溶出率を算出した。

##### 【0050】(2) 実験結果

図1に実験結果を示す。カルボキシメチルセルロースナトリウムの重量%はそれぞれ15.8、26.5、34.1%であるが、いずれにおいても10分ではほぼ100%溶出しており、溶出性には問題がないことがわかる。

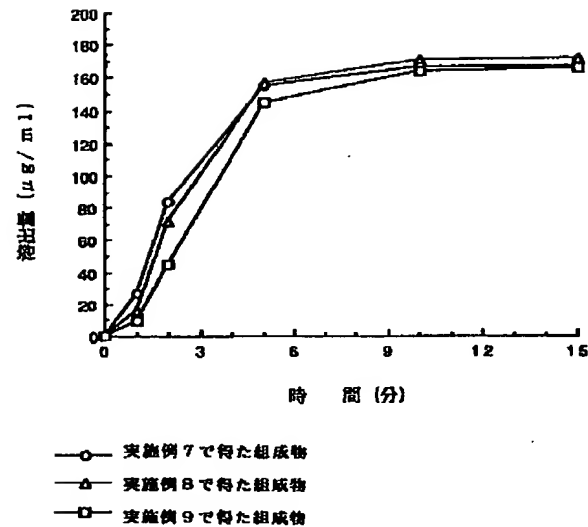
【0051】以上の実験例から、本発明にかかる組成物は、苦味防止効果に優れたものであることが明らかとなった。また、整粒等の製剤化の工程を経てもその効果に影響はないことから、小児や高齢者に経口投与しやすい顆粒剤等の剤形とすることができることが明らかとなった。更に、本発明によって得られる苦味防止効果が、再度加熱処理を行うことで向上することも示唆された。

【0052】また更に本発明にかかる製剤は、溶出試験の結果が極めて良好であることを鑑みても、苦味防止製剤として極めて好ましいものであり、組成物は、苦味防止製剤の好ましい原料となり得るものである。

##### 【0053】

30 【作用】本発明にかかる組成物または製造方法で得られる組成物は、薬物の溶出を一時的に遅延させて、経口投与時における口中での不快味を抑制し、その後速やかに溶出するものである。

【図1】



## 【手続補正書】

【提出日】平成6年7月26日

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】追加

【補正内容】

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明にかかる組成物の溶出試験の結果を示す。カルボキシメチルセルロースの含量は、実施例7で得た組成物が26.5%、実施例8で得た組成物が34.1%、実施例9で得た組成物が15.8%である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 9/48  
31/44  
31/545  
45/00  
47/38  
47/44

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

A

L

B

L